

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

No

478

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Elie F. LÉVY

Né le 29 Janvier 1898 à Benha (Egypte)

**Contribution à l'étude de
l'immunité
antityphoparatyphique
conférée par la
vaccination par voie buccale**
(Principes et statistiques)

Président : M. TANON, Professeur

LES ÉDITIONS VÉGA
43 Rue Madame 43
PARIS
1932

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Elie F. LÉVY

Né le 29 Janvier 1898 à Benha (Egypte)

Contribution à l'étude de
l'immunité
antityphoparatyphique
conférée par la
vaccination par voie buccale
(Principes et statistiques)

Président : M. TANON, Professeur

LES ÉDITIONS VÉGA
43 Rue Madame 43
PARIS
1932



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	Maurice VILLARET
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	FIESSINGER.

Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELbet.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
	MAUCLAIRE.
Professeur sans chaire	MULON.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. . Neurologie et Psychiatrie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . . Pathologie médicale.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . . Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES . . Pathologie chirurgicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT . . . Pathologie médicale.
 ECALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER Pathologie expérimentale.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale.
 GIDOUd Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HOVELACQUE . . Anatomie.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAITRE Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN. . . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI . . Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER. Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHT Physiologie.
 SÉZARY Dermatologie et syphiligraphie.

VALLERY-RADOT

(Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le Service des Examens

MM.

GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.
 LEROUX. Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	CHEVASSU	} Clinique chirurgicale. (suite)
CHIRAY		HEITZ-BOYER..	
DEBRÉ.		MATHIEU.	
DUVOIR		MOCQUOT	
		PROUST	
		SCHWARTZ	
		LE LORIER....	} Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL ..	
		METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopé- dique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Education physique.
WEIL-HALLÉ.	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON VENERE PERE

A MA MERE

A MA FEMME

*En témoignage de ma profonde af-
fection.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

M. le Professeur TANON,

Professeur d'Hygiène

à la Faculté de Médecine de Paris.

Conseiller Technique du Ministre de la Santé Publique

Inspecteur général des Services techniques d'Hygiène

à la Préfecture de Police

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Hommage de respectueuse et profonde gratitude.

A M. le Docteur CAMBESSEDES,

Ancien Chef de Clinique de la Faculté.

Avec l'expression de ma vive reconnaissance pour les précieux conseils qu'il m'a prodigués au cours de ce travail.

A MES MAITRES

A MES AMIS

INTRODUCTION

La fièvre typhoïde est, peut-être, de toutes les maladies infectieuses à germe connu, celle qui suivit de plus près les progrès de la science et qui bénéficia le plus de ses acquisitions.

Longtemps confondue avec les « fièvres » symptomatiques artificiellement classées par les anciens, elle ne fut individualisée que grâce aux recherches de Louis (1819) qui en fit une entité morbide des mieux définies au triple point de vue de l'étiologie, de l'anatomie pathologique et de la symptomatologie.

Son germe spécifique une fois découvert et isolé par Eberth (1880) et Graffky (1883), son étiologie se précisa de plus en plus, grâce aux travaux de Bretonneau, Gendron, Leuret et Trousseau, et son origine hydrique, reconnue par Pettenkoffer et Murchison, fut définitivement établie par Brouardel, Chantemesse, Widal et Thoniot. Dès lors, une prophylaxie générale visant à la destruction de l'agent pathogène en dehors de l'organisme humain était devenue possible (épuration des eaux d'alimentation, désinfections, etc.).

Mais la prophylaxie vaccinale, véritablement spécifique et seule efficace, ne put être réalisée pour la première fois par Wright en 1896, que grâce à la découverte mémorable des vaccins tués par la chaleur, faite par Widal et Chantemesse (1888). Ces auteurs montrèrent qu'il suffisait d'injecter à des souris

des bacilles typhiques tués à 120° pour les immuniser contre des doses mortelles. « Nous établissions là pour la première fois, disait Chantemesse, qu'on pouvait conférer préventivement l'immunité contre le microbe de la fièvre typhoïde, à des animaux sensibles à ce virus, en leur faisant trois ou quatre injections sous-cutanées et espacées de quelques jours, d'une culture de bacilles typhiques parfaitement stérilisés par la chaleur. » Les mêmes auteurs, en 1892, immunisèrent des cobayes et des lapins avec des cultures stérilisées à 100°.

La vaccination antityphoïdique entra dans le domaine pratique avec A. Wright en Angleterre (1896), Pfeiffer et Kolle en Allemagne, et plus tard seulement en France (1909) où elle fut appliquée pour la première fois aux troupes de l'Afrique du Nord.

Notons qu'entre temps la découverte des porteurs de germes par Koch (1902), montrant le rôle primordial de l'homme dans la genèse et la propagation des épidémies de typhoïde, avait fini par établir la nécessité de la vaccination humaine. Son emploi généralisé et sans cesse accru parmi les contingents britanniques de l'Inde, d'Égypte et de l'Afrique du Sud, dans l'armée américaine, dans les troupes françaises du Maroc, enfin l'expérience unique et péremptoire de la guerre de 1914-1918 où, sous l'impulsion de Chantemesse et Vincent, elle fut rendue obligatoire (Loi Labbé, 28 mars 1914), n'ont pas tardé à consacrer définitivement son efficacité.

A la vérité, cette méthode d'immunisation préventive par voie parentérale n'est pas exempte de défauts. Elle présente des réactions locales et générales inhérentes à toute inoculation vaccinale; elle pré-

sente également des contre-indications certaines qui tendent à en limiter l'emploi. Aussi, au moment où la recrudescence de la fièvre typhoïde attire à nouveau sur elle l'attention des pouvoirs publics et où la question de rendre obligatoire la vaccination de la population civile demeure à l'ordre du jour, avons-nous pensé qu'il serait intéressant de voir les principaux résultats acquis au cours de ces dernières années par un mode relativement plus récent de vaccination préventive : nous voulons parler de la vaccination par la voie buccale.

Ce procédé d'immunisation par voie digestive, issu des recherches patientes et des vues géniales du Professeur Besredka, compte déjà à son actif des succès indéniables. Si on discute encore sur les interprétations théoriques qui lui servent de base, tout le monde est, par contre, à peu près d'accord sur certains avantages qu'il présente au point de vue pratique, à savoir : une innocuité absolue, une extrême rareté des réactions post-vaccinales et une absence complète de contre-indications.

C'est à l'exposé sommaire des principes théoriques de ce mode d'immunisation et de ses résultats pratiques que nous consacrons les pages qui suivent.

HISTORIQUE

L'évolution de nos idées sur l'immunité a procédé par des étapes successives qu'il ne serait pas inutile de rappeler brièvement.

On peut dire, d'une façon générale, qu'après une longue période d'observation empirique, c'est seulement depuis les géniales découvertes de Pasteur, sur le rôle pathogène des microbes et sur leur virulence que nos connaissances reposent sur des bases expérimentales.

Dès la plus haute antiquité, l'homme a remarqué que l'accoutumance à certains poisons ou certaines maladies permettaient de le préserver contre des accidents graves ou même mortels : c'est ainsi que les éleveurs d'abeilles devenaient indifférents aux piqûres et les charmeurs de serpents insensibles au venin. Les individus qui avaient éprouvé une maladie infectieuse pouvaient s'exposer sans danger à ses retours offensifs. Dans ce dernier cas, une atteinte même légère de variole, par exemple, suffisait à conférer l'immunité naturelle. Il était ainsi apparu à l'observation populaire que la petite maladie préservait de la grande, pendant un temps plus ou moins long.

Des essais d'immunisation artificielle destinés à imiter la nature et dont les premiers se perdent dans la nuit des temps, furent aussi tentés : c'est ainsi que les Indiens et les indigènes de la Guyane s'inoculent du venin ou appliquent sur leur plaie du fiel de serpent pour se préserver des morsures.

Hippocrate ne disait-il pas : « Ce qui fait la maladie la guérit aussi » ?

De même pour la variolisation. Pratiquée dès les temps les plus reculés, par les Indiens, les Grecs, les Chinois (rhino-inoculation), elle fut importée en Turquie en 1675, et préconisée en Angleterre en 1721, par Lady Montagu, ambassadrice d'Angleterre à Constantinople, qui venait de varioliser une de ses filles.

Rappelons enfin l'inoculation des bovidés contre la péricnemonie pratiquée en Angleterre et en Hollande vers la deuxième moitié du XVIII^e siècle.

La vaccination a quitté le domaine de l'empirisme et de l'intuition pour entrer dans sa phase expérimentale avec Jenner et surtout Pasteur.

Jenner avait remarqué en 1796 que les individus qui fréquentaient les étables étaient plus protégés que d'autres contre la variole. Certains contractaient des pustules auprès des animaux, mais ne contaminaient pas leur entourage. Il reporta ces pustules sur des sujets indemnes, puis variolisa ces individus qui se sont montrés réfractaires.

Pasteur, poursuivant ses recherches sur le choléra des poules, fit en 1879 une découverte capitale, celle de la vaccination par virus atténué. Il montra que par vieillissement toutes les cultures perdaient de leur virulence. Il expliqua cette atténuation par « l'épuisement » des milieux de culture et tout naturellement il ramena l'immunité à un changement des qualités nutritives ou chimiques des milieux vivants. Les animaux vaccinés devenaient réfractaires parce qu'une première atteinte de la maladie naturelle ou inoculée avait épuisé les humeurs en matières nutri-

fives, ce qui les rendaient impropres au développement des microbes.

Enfin, Metchnikoff vint (1882) et avec lui les globules blancs commencent à jouer le premier rôle dans les processus de défense de l'organisme.

« Si le microbe envahisseur est cerné, englobé, ingéré, par les globules blancs victorieux, appelés aussi phagocytes, ceux-ci trouvent dans leur victoire même de nouvelles réserves contre une nouvelle invasion » (Vallery-Radot).

C'est l'immunité assurée par la phagocytose.

Nous n'avons pas à revenir ici sur les phénomènes bien connus et magistralement décrits par Metchnikoff et son école, sur l'attraction des microbes par les microphages (chimiotactisme); leur englobement et leur digestion intra-leucocytaire. Bornons-nous à rappeler les principaux arguments d'ordre expérimental que Metchnikoff a fait valoir en faveur du rôle de défense dévolu à la phagocytose. On peut les résumer comme suit :

1° Il existe un parallélisme étroit entre l'activité leucocytaire et l'immunité naturelle.

C'est ainsi que cette activité est très marquée à l'égard de la bactériémie charbonneuse chez la poule et le chien, animaux réfractaires au charbon.

2° L'activité phagocytaire des leucocytes varie en raison inverse du degré de virulence du microbe agresseur.

Ce fait a été démontré par Bordet en 1896, pour le streptocoque.

3° La gravité des inoculations microbiennes dimi-

nue avec la facilité qu'ont les leucocytes à affluer aux points d'inoculation.

On connaît, en effet, la sévérité des inoculations dans l'humeur aqueuse.

4° La résistance de l'organisme aux infections augmente avec l'activité des phagocytes. Tout ce qui contribue à amoindrir ou à empêcher la phagocytose amoindrit la résistance de l'organisme (Bordet). C'est ainsi que Pasteur a vaincu l'état réfractaire de la poule vis-à-vis du charbon, en plongeant ses pattes dans une cuvette d'eau froide.

Mais la défense cellulaire ne constitue pas le seul moyen de protection de l'organisme. Ce dernier peut aussi réagir à l'agression microbienne en développant une immunité humorale spécifique; et c'est le mérite de Nuttal, Behring, Büchner, Ehrlich, Widal et surtout Bordet, d'avoir ouvert la voie à la doctrine humorale qui continue à orienter la plupart des expérimentateurs.

Dans la conception humorale de l'immunité, l'organisme réagit vis-à-vis de l'agent infectieux (l'antigène) en faisant apparaître dans les humeurs qui le baignent, par un mécanisme encore mal élucidé, des substances ou des qualités nouvelles appelées anticorps, destinés à le défendre d'abord, à le protéger ensuite contre toute nouvelle infection.

Les anticorps spécifiques qui s'attaquent ainsi aux microbes se manifestent principalement sous la forme d'agglutinines qui agglomèrent les bacilles, de bactériolysines qui les désagrègent, enfin d'opsonines qui facilitent leur englobement par les phagocytes.

L'organisme ayant acquis l'aptitude à produire des

anticorps, à l'occasion d'une maladie, continue à les élaborer et à s'en imprégner une fois la maladie terminée, et c'est ainsi que se crée l'immunité naturelle.

La vaccination préventive a alors pour but de provoquer les mêmes réactions que le virus, mais en introduisant ce dernier suivant un mode inoffensif, c'est-à-dire atténué dans sa virulence.

L'IMMUNITÉ LOCALE

En opposition avec les idées classiques que nous venons d'examiner, il s'est édifié, au cours de ces dernières années, une théorie nouvelle qui tend à modifier profondément nos connaissances sur le problème si complexe de l'immunité acquise active. Par sa conception de l'immunité locale, le Professeur Besredka, de l'Institut Pasteur, a eu le mérite d'imprimer une nouvelle orientation à l'étude du mécanisme de l'immunité dans les maladies infectieuses.

Alors que dans les théories classiques les facteurs qui entrent en jeu dans l'établissement de l'immunité sont les leucocytes, le virus et les anticorps, il convient dans la nouvelle doctrine de faire une place à part à un nouvel élément : la « cellule réceptive ». Cette cellule joue le rôle primordial aussi bien dans l'infection que dans les processus de défense. Mais son rôle est bien défini : alors que les globules blancs s'attaquent en général à tous les germes, la cellule réceptive, « phagocyte fixe », est douée d'une affinité élective pour certains virus. Il y aurait ainsi autant de variétés de cellules réceptives que de virus. Mais la notion de la réceptivité cellulaire spécifique entraîne pour le virus celle de tropisme : il y aurait donc des virus dermatropes (bactéridie charbonneuse, staphylocoque, etc.) et des virus entérotropes (bacilles cholériques, dysentériques, typhiques), etc. Il suffit alors que les cellules spécifiques soient « saturées » par le virus pour être protégées et pour que l'immunité s'établisse.

Ce qui fait l'originalité de cette théorie, c'est que l'immunité apparaît et s'installe, d'après Besredka, « sans la participation d'anticorps humoraux ».

C'est par quoi elle s'oppose, comme on le voit, d'une manière fondamentale, à la doctrine classique. « L'immunité que crée l'immunisation locale, dit Besredka, est toujours, topographiquement parlant, strictement limitée au groupe des cellules qui sont directement touchées par le vaccin. Mais, au point de vue physiologique, les choses se passent souvent comme si l'immunisation était générale. »

De plus, « que l'immunisation locale aboutisse à l'immunité locale ou à l'immunité générale, le processus s'accomplit dans les deux cas à l'intérieur des cellules en dehors des anticorps ».

Le Charbon. — C'est l'étude de la vaccination du cobaye par voie dermique, contre la bactériémie charbonneuse qui a été le point de départ des recherches de Besredka sur le mécanisme de l'immunité locale, et aussi des applications thérapeutiques qui se sont multipliées dans les domaines les plus variés. D'après ce savant, le cobaye serait très réceptif au charbon, mais cette réceptivité est spécifiquement cutanée. Ainsi, en dehors de la peau, le cobaye présente un organisme essentiellement réfractaire à l'infection charbonneuse. Il peut être considéré comme naturellement immunisé contre elle; et si cette immunité a échappé jusqu'ici aux expérimentateurs, c'est que, dans leurs essais d'inoculation sous la peau, dans le péritoine, dans la trachée ou dans le cerveau, ils souillaient sans s'en apercevoir l'enveloppe cutanée par l'aiguille de la seringue, ce qui provoque l'infection.

C'est ainsi que Plotz, en introduisant dans le tissu cellulaire sous-cutané des ampoules de collodion remplies de bactériidies charbonneuses et en attendant avant de les écraser que la cicatrisation de la peau soit terminée n'observe aucune infection. Les bactériidies libérées ont été simplement phagocytées.

Par contre, il suffit de badigeonner la peau du cobaye fraîchement rasée, ou légèrement traumatisée, avec du virus charbonneux pour voir apparaître l'infection charbonneuse qui tue l'animal et qui montre, à l'autopsie, le tableau d'une septicémie typique.

De même, on peut vacciner le cobaye contre le charbon, mais seulement par la voie cutanée, c'est-à-dire par la voie d'infection.

Ainsi, pour nous résumer, à la *cuti-infection*, répond, comme corollaire, la *cuti-immunisation*. Le fait, démontré par Besredka, a été confirmé par Plotz chez le lapin, et par Balteano chez le cobaye.

Bien plus, pour Besredka, l'immunité est acquise sans anticorps. Elle apparaît très rapidement en deux-trois jours avant que ces derniers n'aient eu le temps de se produire.

La Vaccine. — L'affinité spécifique pour les cellules dermiques n'est pas l'apanage du seul virus charbonneux. On peut l'observer, dit Besredka, pour le virus vaccinal. Il suffit, en effet, d'appliquer la pulpe vaccinale sur la peau rasée pour voir se produire, après une incubation de quatre à cinq jours, l'éruption classique, alors que si on l'injecte dans le péritoine en respectant la peau on n'arrive pas à infecter l'animal.

Notons cependant que Chauveau avait montré dès

1896 qu'on pouvait vacciner activement contre la vaccine par la voie sous-cutanée chez le bœuf et l'homme. Ces recherches ont été d'ailleurs confirmées par la suite par Strauss, Ménard, Kelsch, Teissier et Gastinel, Tanon. De plus, Strauss, Ménard, Kelsch, Camus et Tanon sont arrivés à immuniser par voie intraveineuse et sans voir se produire les éruptions locales habituelles.

Staphylococcie et Streptococcie. — Des constatations à peu près analogues aux précédentes ont pu être faites au sujet du staphylocoque et du streptocoque, qui seraient des cocci dermatotropes. Mais dans ces derniers cas ce sont les produits solubles des microbes qui agissent, ce que Besredka a appelé les « antiviruses ». Ces antiviruses «aturent» les « cellules réceptives » de la peau rasée et les « désensibilisent ».

L'hypothèse de l'immunité locale sans intervention des anticorps est loin d'être admise, comme on l'a déjà vu, par tous les auteurs. Rivalier l'a combattue dans une thèse récente, et Renaux de Bruxelles l'a vivement critiquée.

Il rappelle que des auteurs comme Bachmann, Combiesco, Adelheim et Kaklin, Soberheim et Murrata, Lumière et Montholoy, Gratia, Müller, ont montré qu'il était possible d'infecter le cobaye par voie extra-cutanée, à condition d'employer des souches de bactéries virulentes (bactéries dites animalisées) et à doses massives.

C'est ainsi que Combiesco infecte le cobaye et le lapin en leur inoculant des cultures de bactériidies charbonneuses dans les veines, le poumon, le foie ou

la rate, et cela sans faire apparaître aucun œdème, ce qui montre que la peau n'a pas été touchée.

D'autre part, Gratia a fait voir que le sérum de lapin cuti-vacciné contre le charbon contient des agglutinines et jouit d'un pouvoir neutralisant vis-à-vis du virus charbonneux.

La peau ne possède donc pas une affinité particulière pour le virus charbonneux, et ce qui contribue à en faire une voie d'immunisation plus importante, c'est sa carence relative en phagocytes. « C'est, dit Renaux, le fait que la destruction et la phagocytose des bactériidies y est plus lente que partout ailleurs. » Il y a alors un « conflit » dans lequel les « cellules chargées de la défense, éparses dans l'organisme », interviennent.

Or, Bordet a démontré que l'immunité est d'autant plus solide que l'activité phagocytaire a été plus considérable.

Pour ce qui concerne les staphylococcies et les streptococcies, Renaux fait remarquer qu'il est connu de longue date que la peau absorbe toutes sortes de virus et que ces derniers pénètrent dans l'organisme pour produire soit la maladie, soit l'immunité.

Ainsi, en 1903, Hoffmann, badigeonnant la peau rasée d'un lapin, de bac. typhique, avait pu constater des agglutinines dans le sérum.

Kasten a répété les mêmes expériences avec les bac. typhiques, cholériques et staphylococciques, et a obtenu, avec les cultures vivantes tout au moins, des bactéricidines et dans tous les cas des agglutinines.

Plus récemment, Grysez et Gernez Gratia et Bernice, Rhodes, ont montré que le badigeonnage de

la peau avec une émulsion de globules rouges suffisait à produire des bactériolysines ou un sérum neutralisant le charbon et le choléra.

Il n'y a donc pas d'affinité élective. Deux exemples vont nous permettre enfin de constater qu'il ne s'agit pas ici non plus d'immunité purement locale. C'est, d'une part, le fait qu'en vaccinant la peau des bras contre la furonculose on assiste à la disparition des furoncles siégeant sur n'importe quel partie du corps; c'est, en deuxième lieu, l'observation faite par Combiesco d'une immunité antistaphylococcique chez des jeunes cobayes dont la mère avait été vaccinée par voie cutanée contre le staphylocoque.

L'ENTERO-IMMUNITÉ DANS LES INFECTIONS INTESTINALES ET EN PARTICULIER DANS LA FIEVRE TYPHOÏDE

Ainsi que nous venons de le voir, la porte d'entrée du vaccin est, pour Besredka, aussi importante à considérer que le vaccin lui-même. C'est en empruntant la voie suivie par le germe infectieux, et en portant le vaccin au niveau des cellules réceptives, qu'on confère à l'organisme l'immunité spécifique. C'est « l'immunité générale, dit Besredka, par immunisation locale ».

On conçoit que cette doctrine ait trouvé un champ d'investigation de premier plan dans l'étude des maladies infectieuses à détermination intestinale.

Les travaux de Besredka, les recherches nombreuses qu'ils ont suscitées dans tout les pays, sur la vaccination *per os*, dans le choléra, la dysenterie et les infections typhoparatyphiques, enfin les tentatives plus ou moins heureuses de vaccinations collectives au cours des épidémies, témoignent assez de l'intérêt que lui portent à la fois les savants, les médecins et les pouvoirs publics.

Pour comprendre les arguments qu'on a fait valoir de part et d'autre sur le mécanisme de cette immunité, nous devons envisager la nature spéciale du bac. typhique et son comportement, le rôle de l'intestin, siège principal des lésions et le rôle des humeurs dans l'acquisition de l'immunité.

Le bac. typhique est, on le sait, caractérisé par une

virulence toute particulière — l'hémoculture nous le montre dans le sang pendant le premier septénaire ; on le voit aussi en abondance dans le foie, les ganglions mésentériques, la moelle osseuse et surtout la rate.

De plus, ce bacille possède une virulence élective pour l'intestin, et cette affinité est telle que, quelle que soit sa voie d'introduction, buccale, hypodermique ou intraveineuse, on le retrouve toujours, à l'autopsie, le long de la paroi intestinale et dans la vésicule biliaire, où il pullule à l'état de culture pure. C'est un germe qui présente une affinité entérotrope prédominante, mais non exclusive, ce qui explique la généralisation de l'infection après une phase locale.

Pour Dè Lavergne, les germes qui arrivent au niveau de l'intestin après leur pénétration habituelle par la voie digestive traversent la muqueuse grâce à une solution de continuité et sont aussitôt absorbés par la voie lymphatique. Après avoir colonisé dans les ganglions mésentériques, ils se déversent dans le torrent circulatoire ; mais de là passent par le foie dans la vésicule biliaire par où ils retournent à nouveau dans l'intestin. Il se produit alors une nouvelle infection qui se traduit par l'ulcération des plaques de Peyer par un processus qui serait comparable au phénomène de Koch. Ces phénomènes caractérisent la période d'incubation qui précède l'étape sanguine. Mais l'entérotropisme des bacilles typhiques ne leur est pas propre ; il est aussi le fait des bac. virgule et des bac. de Shiga, qui ont servi aux expériences princeps de Besredka.

« S'ils se distinguent, dit cet auteur, à propos de ces derniers, avec une régularité qui ne varie guère,

dans l'intestin, c'est qu'ils sont évidemment attirés par une force irrésistible venant de cet appareil. En présence d'une localisation des germes aussi élective, lors de l'inoculation intravasculaire, comment ne pas penser à l'existence d'une affinité pour l'intestin, presque aussi spécifique que celle de la bactérie pour les cellules de la peau. »

Des faits à peu près analogues ont été vérifiés par Masaki pour le vibrion cholérique qui, introduit par la voie sanguine, finit par échouer dans le canal intestinal.

Notons que, dans le cas du virus typho-paratyphiques, les premiers essais d'infection par voie buccale tentés sur le cobaye, le lapin et les singes inférieurs étaient restés sans résultat. Ces animaux pouvaient ingérer des quantités énormes de culture typhique sans présenter le moindre symptôme alarmant.

Il revient à Besredka d'avoir montré que, même chez ces animaux, en apparence réfractaires à l'ingestion du virus, l'appareil sensible était l'appareil intestinal. Pour mettre cette sensibilité en évidence, il suffit d'aider le microbe à venir en contact direct avec les cellules réceptives de la muqueuse intestinale, en débarrassant cette dernière de la couche de mucus qui la recouvre normalement. Pour effectuer ce décapage préalable, Besredka s'est servi de la bile de bœuf, qui, agissant en tant que cholagogue, provoque une chasse biliaire abondante, ce qui a pour effet de desquamer fortement l'épithélium intestinal.

Il faut noter qu'à côté de son rôle mécanique, la bile agit en tant que toxique et augmente ainsi la réceptivité de l'organisme. C'est ce qui explique que les pe-

tits animaux de laboratoire préparés par la bile se montrent plus sensibles à des doses de virus même très faibles. On sait par contre que les animaux anthropomorphes, chimpanzé, gibbon, orang-outang, sont aussi sensibles que l'homme à l'ingestion du virus (Metchnikoff).

Les faits que nous venons d'exposer montrent donc que, de même que le charbon, la vaccine, les staphylococcies sont des cuti-infections, l'infection typhique est une entéro-infection. « Et si la paroi intestinale est l'organe vulnérable, c'est elle que l'on doit s'efforcer de rendre insensible, afin de conférer l'immunité à l'animal. » (Besredka.)

A l'entéro-infection, doit répondre ainsi l'entéro-immunité.

Il faut donc vacciner les cellules réceptives de l'intestin, en portant le vaccin *loco-dolenti* au niveau des follicules clos.

Les premiers essais d'immunisation par la voie intestinale ont été réalisés pour la première fois, en France, par Courmont et Rochaix, en 1912. Ces auteurs se servaient de cultures de bacille d'Eberth tués par la chaleur à 53°, qu'ils administraient en lavements laudanisés. Pour eux, ces cultures devaient agir en produisant des anticorps. « Les réactions de défense de l'organisme, qui amènent la guérison progressive, disaient-ils, se développent très probablement à mesure qu'un plus grand nombre de bacilles d'Eberth meurent ayant terminé leur évolution; ce sont très certainement ces cadavres microbiens qui jouent le plus grand rôle dans la production des anticorps. Si on peut introduire hâtivement et de façon inoffensive

dans l'organisme, sans réaction brutale de celui-ci, ces déchets microbiens, on a le droit d'espérer non une guérison brusque, mais une défervescence plus rapide, une maladie plus courte. »

Lumière et Chevrotier (1913), faisant remarquer que l'usage des lavements, au cours d'une fièvre typhoïde, n'était pas sans inconvénients, donnaient un vaccin par voie buccale sous forme de comprimés ké-ratinisés. Il s'agissait d'un vaccin anticolityphique.

A. Fournier et A. Schwartz utilisèrent la même voie d'introduction dans leur service de l'Hôpital Cochin (1914), à l'aide d'un vaccin mixte.

« Il faut remarquer, disaient-ils, que la quantité d'anticorps produits (agglutinine, sensibilisatrice, pouvoir bactéricide, bactériolytique, etc.) est considérablement plus faible que celle que développent les injections sous-cutanées et surtout les injections de doses incomparablement plus petites de corps microbiens. » Et ils ajoutaient : « Il n'y a donc pas parallélisme entre la production des réactions d'infection et l'immunisation. »

Pour ce qui est du mécanisme de l'immunité active selon Besredka, dont les premiers essais de vaccination *per os* remontent à 1918, il faut le rechercher par contre exclusivement au niveau des cellules sensibles de la muqueuse intestinale.

Ces cellules réceptives absorbent le virus qui vient en leur contact, et, une fois « saturées », perdent leur sensibilité. On conçoit alors pourquoi la vaccination par voie sous-cutanée aboutit également à l'immunité : c'est que, arrivés dans l'intestin après un long détour, les vaccinsaturent les cellules réceptives qui deviennent infranchissables. Le mécanisme d'action serait

donc indépendant de la voie d'introduction. De plus, l'immunité locale qui s'établit rapidement (deux-trois jours) serait acquise dans tous les cas sans la production d'anticorps.

Besredka avait bien observé cependant la formation d'agglutinines dans le sang circulant, après la première absorption de bacille dysentérique. Mais il l'explique de la manière suivante : dès que les corps bacillaires arrivent dans l'intestin, ils libèrent leur endotoxine, qui ulcère superficiellement la muqueuse, franchit la barrière intestinale et passe dans la circulation, où elle fait naître des anticorps; mais bientôt la petite ulcération se cicatrise et la barrière se ferme. Le taux des agglutinines formées va alors en diminuant, et à la suite de l'absorption de la deuxième ou de la troisième dose de vaccin, elles ont complètement disparu, cependant qu'une immunité solide s'est constituée.

Il est à peine besoin de dire que les théories de Besredka sur l'entéro-vaccination suscitèrent de vives critiques.

Si de nombreux expérimentateurs ont confirmé la possibilité de conférer l'immunité par ce mode de vaccination aussi bien à l'homme qu'aux animaux, ils sont loin d'admettre les interprétations proposées par Besredka pour expliquer le mécanisme de cette immunité et contestent pour la plupart sa supériorité vis-à-vis de la vaccination sous-cutanée.

Au sujet de la dysenterie bacillaire qui semble le mieux illustrer la thèse de Besredka, différents auteurs ont montré que l'absorption du virus par la voie buccale n'empêche pas le passage de la toxine dans la circulation. C'est ce qui résulte des expériences de G.

Blanc et J. Caminopetros. Par ailleurs, le pouvoir antitoxique du sérum a été signalé par E. Vaz, et le pouvoir immunisant par L. Otten et L. Kuschner.

Les faits qui précèdent semblent donc nous autoriser à conclure à une immunité antitoxique.

Comme le disent P. Teissier, J. Reilly, E. Rivalier, H. Cambessédès et J. Delalande dans un mémoire très documenté (*Ann. de Médecine*, avril 1930), « l'effraction de la muqueuse intestinale par les poisons ou bacilles dysentériques transforme un procédé de vaccination locale en apparence » et « d'entérale la voie d'introduction devient parentérale ».

Ces auteurs pensent, d'autre part, que si, de plus, les propriétés agglutinantes du sérum sont absentes, comme l'a bien démontré Besredka, cela tient à ce qu'au cours de sa désintégration par les ferments digestifs, l'antigène dysentérique aurait perdu le pouvoir de susciter la formation d'agglutinines alors qu'il reste capable d'élaborer des antitoxines.

Les critiques n'ont pas manqué de s'élever aussi contre le rôle de mordant assigné à la bile par Besredka.

Pour E. Renaux, en particulier, elle n'agirait que par son pouvoir toxique. D'autres font remarquer enfin qu'on est peu fondé à rapprocher l'infection typhique qui se produit naturellement chez l'homme à l'aide de quelques bacilles, de celle qu'on provoque expérimentalement chez le lapin et qui nécessite des doses relativement considérables (1/8 de culture en boîte de Roux). Il n'est pas étonnant alors que chez ce dernier « on réalise d'emblée une intoxication brutale » (Teissier et ses collaborateurs, *loc. cit.*) et dans

ce cas on n'aurait pas le droit de conclure à une infection purement locale.

La théorie de l'entérotropisme spécifique des bacilles typhiques sur laquelle repose la thèse de Besredka a été également battue en brèche. On a pu montrer que des lapins ayant ingéré des doses répétées et massives de bacille para. B. mouraient à la suite de l'inoculation d'épreuve d'une septicémie typique sans présenter des bacilles au niveau de l'intestin, alors que l'ensemencement du sang et de la vésicule biliaire montrait la présence de nombreuses colonies microbiennes (Teissier, *loc. cit.*)

D'ailleurs, Besredka reconnaît lui-même une part à la septicémie « dans l'ensemble du processus qui entraîne la mort ».

Un des principaux arguments invoqués par cet auteur en faveur du caractère local de l'immunité est dans l'imperméabilisation de l'intestin par l'endotoxine issue des premières ingestions de microbes, comme nous l'avons dit au sujet de la dysenterie.

Or, il résulte des protocoles d'expériences réalisées par les auteurs précités, que des lapins ayant ingéré des doses de bacilles d'Eberth tués, suffisantes pour les protéger, en laissent cependant passer dans le torrent circulatoire, sept heures après l'ingestion et en quantité au moins égale à celle du témoin. D'ailleurs K. Shiga a montré qu'il suffit de neutraliser l'acidité du milieu gastro-intestinal, pour que les bacilles typhiques traversent la muqueuse et aillent coloniser dans les ganglions mésentériques et la rate.

L'argument le plus décisif est certes celui relatif à l'acquisition de l'immunité sans anticorps.

A ce sujet, Teissier et ses collaborateurs remarquent que Besredka n'a pas attaché assez d'importance à l'action sur l'économie des produits de désintégration des antigènes microbiens sous l'influence des sucs digestifs. Les protéines microbiennes dégradées, disent-ils, pourraient bien impressionner l'économie sans pour cela faire apparaître des anticorps capables d'être mis en évidence par nos techniques habituelles. Ils seraient sur ce point du même avis que E. Renaux, que nous ne pouvons mieux faire que citer.

« Il est fort probable, dit-il, que le virus ingéré ne traverse pas le tractus digestif sans subir des modifications dans sa composition chimique. A des albumines microbiennes modifiées, partiellement dégradées, correspondent selon toute vraisemblance des anti-albumines également différentes. Nous ne sommes donc pas fondé à exiger l'identité des immunisines obtenues par voie digestive et de celles déterminées par l'injection sous-cutanée. »

Ainsi donc, l'absence d'anticorps n'est pas la preuve d'une immunité locale et n'exclut pas une immunité générale.

Quant à l'efficacité de la vaccination *per os*, si les expériences de Ph. Lesbre et A. Verdeau semblent la mettre en doute (sur vingt animaux ayant ingéré des bacilles tués, quatre seulement supportèrent l'inoculation d'épreuve), d'autres, par contre, la reconnaissent comme bien établie. C'est ce qui résulte des travaux de P. Neri, S. Cluchine et G. Wigodtschikoff, Lusena, V. Burke et La V. Barnes, Kurokawa, Reiter, Frankel, qui ont pu immuniser le lapin.

D'autres, comme Grasset et Gory, ont immunisé le cobaye, la souris ou le pigeon (W. N. Kosmode-

miensky). Cependant, la plupart de ces auteurs concluent à la supériorité de la vaccination sous-cutanée tant au point de vue de la facilité d'acquisition de l'immunité que de sa solidité.

L'IMMUNITE ANTITYPHIQUE CONFEREE PAR LA VACCINATION

Pour nous permettre de juger de la valeur d'une méthode de vaccination, nous devons nous demander quelles sont les conditions essentielles qu'elle doit remplir. Ce sont, croyons-nous, les suivantes :

Innocuité, efficacité, généralisation.

L'étude de ces trois qualités nécessaires et suffisantes nous amène à envisager successivement, pour chaque procédé de vaccination :

- 1° La technique et les réactions post-vaccinales;
- 2° L'acquisition de l'immunité et sa durée;
- 3° Les contre-indications et la diffusion du vaccin.

I. — Vaccination antityphique par voie sous-cutanée

1° *Technique et réactions post-vaccinales.*

On utilise à l'heure actuelle trois types principaux des vaccins polyvalents (T.A.B.)

a) *Le vaccin de l'Institut Pasteur* (type Chantemesse-Wright).

C'est un vaccin chauffé contenant 1.800 millions de bacilles Eberth, 1.200 millions de Para. A et de Para. B par cmc. Deux injections à sept jours d'intervalle, la première de 1 cc, la deuxième de 2 cc (doses diminuées de moitié pour les enfants).

L'Institut Pasteur recommande :

De 3 à 11 ans : trois injections hebdomadaires de 1/1 cc., 1/2 cc., 3/4 cc;

Au-dessus de 11 ans : 1/2 cc., 1 cc., 1 1/2 cc.

b) *Le vaccin de Vincent stérilisé à l'éther* (Val-de-Grâce).

Renferme au cc. : deux milliards et demi de germes. On injecte 2 cc. en une seule fois chez les sujets bien portants ou en deux fois à une semaine d'intervalle chez les débiles.

c) *Lipo-vaccin* de Le Moignic, Pinoy et Sezary.

Contient au cc. 200 milliards 600 millions de bacilles Eberth et 2 milliards 275 millions de chaque Para.

Les réactions post-vaccinales ont toujours préoccupé, et à juste titre, le médecin et l'hygiéniste. Tous ceux qui ont eu à subir des injections répétées de vaccin et les anciens combattants, en particulier, se souviennent des malaises divers qu'ils ont éprouvés plus ou moins après chaque piqure. Il faut tenir compte de ce fait, d'autant plus qu'on connaît la tendance qu'a le gros public à l'exagération et à la généralisation.

Disons-le tout de suite, pour ne pas avoir à y revenir, que si la vaccination par voie buccale a bénéficié de la faveur populaire, cela tient, dans une grande mesure, à l'absence de réactions.

On sait que la réaction locale qui suit de près l'introduction du vaccin par voie hypodermique consiste en une tuméfaction oedémateuse plus ou moins sensible qui disparaît, en général, au bout de 36 à 48 h.

Beaucoup plus importantes sont les réactions générales. Depuis les travaux de Widal, Lemierre et

Abrami, nous savons qu'elles peuvent être rangées en deux groupes très différents. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une réaction spécifique d'intoxication « occasionnée par les poisons que laisse diffuser le protoplasma des bacilles injectés » et se traduisant par un petit malaise avec anorexie, céphalalgie, courbature. La température peut s'élever à 38°-39°. Le tout disparaît, en général au bout de 24 à 36 h. Moins souvent, les réactions sont intenses et se caractérisent par une forte hyperthermie atteignant 40°-41°, une tachycardie avec hypotension, céphalée et vomissements, dyspnée, diarrhée, urines rares et albumineuses. C'est la *maladie vaccinale* de Nobécourt et Peyre.

Plus exceptionnellement on assiste au *choc vaccinal* (Méry, Weil-Hallé) due à une réaction protéinique banale et qui se manifeste par la dyspnée, les lipothymies, la cyanose, l'anurie, l'herpès.

Il faut enfin mentionner les complications viscérales possibles qu'on a pu observer avec les hydro-vaccins et qui ont été signalées par Sézary dans une revue d'ensemble : néphrites aiguës (Gouget), purpura (Darrier); surtout des troubles nerveux: hémiplésies (Souques, Roussy), monoplégie sensitive (Roussy, Cornil), épilepsie (Souques), états méningés (de Massary, Mousaud et Weissenbach), paralysie ascendante aiguë (Guillain et Barré, Léri et Boivin), névrites et poly-névrites (Sicard, Laignel-Lavastine), paralysies oculaires (Magitot), atrophie optique (Terrien), confusion mentale (Souques), divers troubles psychiques (Laignel-Lavastine, Manet et Piéron, Benon et Rousselot), etc.

L'emploi du lipo-vaccin, qui diffuse avec plus de lenteur, évite la plupart de ces réactions et constitue

un grand progrès à cet égard. De plus, il offre cet avantage de ne nécessiter qu'une seule injection.

2° Valeur et durée de l'immunité acquise.

En l'absence de tests d'immunité suffisamment précis, on peut juger, à l'heure actuelle un procédé de vaccination d'après certains contrôles expérimentaux et surtout, d'après les statistiques épidémiologiques, au cours ou à la suite d'une vaccination en masse.

a) *Les preuves expérimentales.*

Les arguments qu'on invoque sont tirés de la formation d'anticorps provoqués par le vaccin : pouvoir agglutinant, pouvoir microbicide, index opsonique, etc.

Le pouvoir agglutinant considéré comme le témoin de toute infection quelle qu'elle soit, continue ici à apparaître dans le sérum des vaccinés six mois ou un an après la vaccination (Vincent).

Le pouvoir bactéricide est plus important (A. E. Wright, Leishmann, Kolle et Hetch, etc.).

Pour Vincent, il serait encore appréciable à 1 p. 5000 trois semaines après la dernière injection.

L'immunité persiste cependant plus longtemps que ces manifestations humorales décelées par les techniques habituelles.

b) *Les preuves épidémiologiques.*

Ces preuves sont tirées de la comparaison des statistiques de morbidité par fièvre typhoïde, chez des sujets d'une même collectivité dont les uns ont été vaccinés et dont les autres sont restés comme témoins à l'occasion d'une même épidémie.

Il serait superflu d'insister sur les causes d'erreur

que comporte toute statistique en général, et les statistiques vitales en particulier.

Faisons remarquer cependant que ces statistiques ne seront utilement comparables qu'autant que les sujets intéressés sont soumis aux mêmes conditions d'hygiène et que les risques éventuels d'infection sont également partagés. Ainsi, il peut arriver qu'on procède à la vaccination d'une population alors que l'épidémie commençante a déjà opéré une sélection naturelle en décimant les moins résistants; le taux de morbidité sera alors relativement minime.

De même, si on refuse de vacciner certains individus débiles ou affaiblis, on les rejettera forcément vers le lot des non-vaccinés dont le pourcentage de morbidité augmentera.

Nous ne pouvons relater ici les faits innombrables qui ont donné la preuve par les chiffres de l'efficacité de la vaccination antityphique par voie sous-cutanée et surtout par le vaccin polyvalent T. A. B. (1915). Rappelons seulement les résultats pratiques de la vaccination en masse de la guerre de 1914-1918.

	Morbidité	Mortalité
Août-déc. 1914	45.078	5.479
— 1915	67.053	5.924
— 1916	12.482	501
— 1917	1.678	124
— 1918	757	111

Ces chiffres se passent de tout commentaire.

c) Durée de l'immunité.

Si l'on admet qu'il faut un délai de six à huit jours pour conférer l'immunité par la vaccination sous-cu-

tanée, on est, par contre, moins bien fixé sur la question capitale de la durée de cette immunité.

Les auteurs s'accordent à dire qu'elle varie suivant les individus et peut-être suivant le vaccin.

Pour Hallion, elle baisse au bout de six mois et disparaît au bout de deux à trois ans.

M. Chauffard est d'avis qu'il faut pratiquer les revaccinations tous les cinq ans.

M. Achard a remarqué que la fièvre typhoïde peut apparaître chez des sujets vaccinés : après deux ans dans un cas, après quatre ans dans quatre cas, après sept ans dans un cas, après dix ans dans un cas, après onze ans dans trois cas. Il a fait ressortir en outre que ces malades étaient composés surtout de femmes et de jeunes gens âgés de moins de 21 ans, ce qui prouve que les hommes qui ont été soumis à la vaccination pendant leur séjour aux armées de 1914 à 1919 sont restés immuns.

J. Renault a fait des constatations analogues à l'occasion de la récente épidémie de Lyon, où la population masculine a été épargnée. Se basant sur l'extrême rareté de la fièvre typhoïde chez les anciens combattants, il concluait en 1930 à une immunité de douze ans. M. Vincent, enfin, prenant exemple de l'épidémie d'une extrême gravité qui éclata à Avignon en 1912, admet une immunité de quinze à seize ans. (Acad. de Méd., séance du 8 janvier 1929.)

3° *Diffusion de la vaccination.*

Nous avons vu que le principal obstacle qui s'oppose à la diffusion de la vaccination par voie sous-cutanée se trouve dans les réactions vaccinales souvent pénibles.

Mais à supposer qu'on puisse vaincre les résistances de certaines personnes qu'il serait nécessaire de vacciner, en période d'épidémie, en rendant la vaccination préventive obligatoire, il n'en reste pas moins qu'on serait désarmé vis-à-vis d'un certain nombre de sujets qui ne la subiraient pas sans inconvénients.

Les contre-indications que peuvent présenter ces individus sont de deux ordres :

1° Les maladies aiguës mais passagères, telles que grippe, angines, fièvres éruptives, bronchites, rhumatisme, blennoragie;

2° Les affections organiques d'une certaine gravité, telles que tuberculose ouverte, paludisme, lésions cardio-artérielles non compensées, diabète, néphrite chronique avec azotémie élevée (au-dessus de 0 gr. 50 par litre). Citons enfin les débiles, les surmenés, les vieillards affaiblis, les femmes enceintes ou ayant leurs époques, les sujets trop pusillanimes.

II. — Vaccination antityphique par voie buccale

1°) *Technique et réactions post-vaccinales.*

La technique et la posologie de la vaccination *per os* est des plus simples.

Elle se fait à l'heure actuelle à l'aide de deux préparations principales.

a) *Bilivaccin de Besredka.*

La dose vaccinale comporte trois comprimés de vaccin antityphoparatyphique contenant chacun 0 gr. 077 de bacilles typhiques desséchés à 65° et de bacilles Para A et B.

Pendant trois jours consécutifs, on prend le matin à jeun une pilule de bile de bœuf et, un quart d'heure après, un comprimé de vaccin. On ne prendra aucun aliment pendant la première heure qui suit l'ingestion du vaccin.

Pour les enfants, la dose est moitié moindre.

b) *Entéro-vaccin Lumière.*

C'est un vaccin polyvalent antityphocolique.

La dose vaccinale comporte trois sphérules kératinisées, contenant chacune 5 milliards de bacilles d'Eberth, 3 milliards de colibacilles, 3 milliards de bacilles Para A et B stérilisés par la chaleur.

Pendant sept jours consécutifs, on prend quatre sphérules entre les repas.

La vaccination par voie digestive ne détermine pour ainsi dire jamais de réactions locales ou générales, ce qui permet aux individus vaccinés de ne pas interrompre le cours de leurs occupations.

Quant aux contre-indications, on ne lui en connaît presque pas.

2°) *Valeurs et durée de l'immunité acquise.*

Les résultats de la vaccination antityphique par la voie digestive ressortent surtout des documents statistiques.

Pour nous rendre compte de ce qu'on peut en attendre, nous ne pouvons mieux faire que de rapporter les expériences dans lesquelles la vaccination par la voie buccale a été pratiquée sur une large échelle.

Nous les exposerons brièvement d'après les publications des auteurs.

1° VAILLANT (1921-1926).

Localité du Pas de Calais.

Etat sanitaire avant la vaccination : 29 cas sur 2.000 habit., d'août à novembre 1921.

L'expérience a porté sur 2.000 habitants.

Vaccins employés :

Voie sous-cutanée : T. A. B. chauffé.

Voie buccale : Entéro-vaccin de Besredka.

<i>Résultats</i> :		Morbidité	Mortalité
Non vaccinés : 600 à 650.		21 (7,7 %)	
T. A. B. 173 ..		4 (2,7 %) du 5 ^e au 12 ^e jour.	0
Vaccinés {	Bilivaccin 1236.	5 (3 au cours de la vaccination, 2 au 10 ^e jour,	
		soit 0,17 %)	0

Pendant une période d'observation de cinq ans (1921-1926), on a relevé quatre cas nouveaux de typhoïde, mais parmi des sujets nouvellement installés dans les villages, ce qui tendrait à prouver que, dans cette localité où la maladie régnait à l'état endémique, les sujets vaccinés avaient encore gardé leur immunité.

2° BESREDKA (1923).

Localité : La Flèche. (Prytanée militaire, Sarthe).

Etat sanitaire avant la vaccination : 43 cas signalés en dix jours. L'expérience a porté sur l'ensemble des élèves et du personnel de l'école.

<i>Résultats</i> :		Morbidité	Mortalité
Vaccinés {	T. A. B. 253 ..	10 dans les 10 premiers j.	0
	Bilivaccin 268 .	5 dans les 11 premiers j.	0

Il est à remarquer que les 268 sujets auxquels on a administré le vaccin bilié présentaient des contre-indications à l'égard de la vaccination sous-cutanée.

La vaccination par voie buccale n'a produit chez eux aucun malaise.

La maladie chez tous les vaccinés a présenté une allure bénigne.

3° J. CANTACUZÈNE et V. PANAITESCU (1923-1924).

Localité : Moréni (centre pétrolifère de Roumanie).

Etat sanitaire avant la vaccination : De septembre 1923 à juillet 1924, 54 cas dont 9 mortels; chiffres inférieurs à la réalité, car de nombreux ouvriers abandonnaient les chantiers au moindre malaise pour aller se faire soigner chez eux, dans les communes voisines, et échappaient ainsi au contrôle.

L'expérience a porté sur une population de 16.534 habitants, dont une partie sédentaire (4.800) et une partie flottante (11.734).

Vaccins employés :

Voie sous-cutanée : vaccin de l'Institut de Sérums et Vaccins de Bucarest, consistant en une émulsion T. A. B. chauffée à 58° pendant un heure et injectée en trois doses successives de 0 cc. 5, 1 cc. et 1 cc. 5.

Voie buccale : Bilivaccin.

<i>Résultats</i> :		Morbidité	Mortalité
Non vaccinés : 5576		90	6
Vaccinés {	T. A. B. 8673	3 (0,035 %)	0
	• V. bilié 2286	6 (0,026 %)	3

Il est à noter que, sur les 8.673 vaccinés par la voie hypodermique :

1.434 ne reçurent qu'une injection,

2.693 en reçurent deux,

4.546 en reçurent trois.

De même, sur les 2.286 bilivaccinés :

314 ont pris une seule dose,

372 (dont 72 enfants ayant moins de 7 ans) prirent
deux doses,

1.600 furent vaccinés intégralement.

D'autres enfin, parmi ces derniers, n'absorbèrent pas leur vaccin à jeun.

Les vaccinés étaient soumis à un contrôle sévère assuré par le personnel de l'Institut de Sérums et Vaccins et l'Institut médico-militaire de Bucarest. Le personnel lui-même était vacciné tantôt par une méthode, tantôt par l'autre. Aucun cas de typhoïde ne fut signalé parmi ses membres.

Les résultats détaillés de cette expérience, six mois après la vaccination, se présentent ainsi : 99 cas dont 96 de typhoïde et 3 de para-typhoïde.

Sur ces 99 cas, 9 ont apparus chez les vaccinés (0,08 %) et 90 chez les témoins (1,89 %). Parmi les 9 cas, 3 font partie du groupe des vaccinés par voie sous-cutanée (8.673), ce qui donne une morbidité de 0,035 %. De plus, sur ces trois sujets, d'ailleurs décédés, un avait reçu deux injections seulement et tomba malade trois mois après la vaccination; et deux avaient reçu trois injections et tombèrent malades quatre et cinq mois après la vaccination. Parmi les six malades qui reviennent au groupe des bilivaccinés (2.286), deux n'avaient absorbé que deux doses, et quatre avaient été vaccinés intégralement.

Cette statistique, d'après les auteurs, présente certaines causes d'erreur du fait qu'elle ne tient compte

que des individus restés sur place et qu'elle n'indique pas le nombre de ceux qui n'ont pas observé le jeûne réglementaire.

4° BROTZU (G.), 1924.

Localité : Montepulciano (Italie).

Etat sanitaire avant la vaccination : Epidémie.

L'expérience a porté sur 70 personnes composant cinq familles.

Vaccin employé : 50 milliards de germes par jour (25 bacilles typhiques, 12,5 para. A, 12,5 para. B) additionnés de 40 cc. de bile concentrée au 1/10^e. Les enfants de 6 à 11 ans reçurent une dose moitié moindre.

<i>Résultats :</i>		Morbidité
Non vaccinés : 36		8 (22 %)
Vaccinés {	hypod. 12	1 (7 %)
	per os. 21	1 (5 %)

L'auteur fait remarquer que la vaccination par la voie buccale n'a entraîné aucun malaise.

5° NUNO-GUERNER (1925).

Localité : Sao-Paulo (Brésil).

Etat sanitaire avant la vaccination : Epidémie grave.

Vaccin buccal employé : Cultures de plusieurs souches de bacilles typhiques et paratyphiques chauffées à 70° pendant une heure, additionnées de formol (0,25 %), de glycérine et d'essence d'anis, pour aromatiser.

Dose : Une cuillerée à café après absorption de 10 centigr. de bile de bœuf, à jeun; trois à quatre jours consécutifs.

<i>Résultats :</i>		Morbidité
Non vaccinés.....	»	»
Vaccinés	(hypod. 10.000.	17 (0,17 %)
	(per os. 28.000 (contrôlés).....	4 (0,01 %)
	35.000 (non contrôlés)	
Total.	60.000	4 (0,006 %)

L'étude détaillée de cette statistique montre que les personnes vaccinées ne présentèrent aucun trouble, quel que fût leur âge ou leur état de santé.

Du 1^{er} janvier au 31 octobre, le service sanitaire de Sao-Paulo enregistra 84 cas de fièvre typhoïde. Mais il convient d'en retrancher 14 cas qui s'étaient produits chez des personnes vaccinées depuis plus d'un an, 25 cas se rapportant à des personnes incomplètement vaccinées, et 14 cas mal contrôlés.

Il reste donc 31 cas de typhoïde observés chez des personnes dûment vaccinées, et qui se répartissent ainsi :

- 20 vaccinées par la voie sous-cutanée,
- 10 — par la voie buccale,
- 1 — par les deux voies.

Sur les 20 premières, 4 contractèrent la typhoïde dans les trois jours qui suivirent l'ingestion du vaccin, et 16 la contractèrent après le trentième jour.

Sur les 10 vaccinées par la voie buccale, 7 contractèrent la maladie dans les trente jours, et 3 la contractèrent après les trente jours. La seule personne qui fut vaccinée par les deux voies tomba malade un mois et demi après.

On remarque que le pourcentage de morbidité chez les vaccinés par la voie digestive est de 0,01 % ou de

0,006 % selon que l'on rapporte les 4 signalés aux 28.000 personnes vaccinées sous le contrôle de la direction sanitaire, ou à l'ensemble de 60.000 personnes.

6° STARZYNSKI (1923-1927).

Localité : Lodz (Pologne).

Etat sanitaire avant la vaccination : Epidémie de typhoïde (porteurs de germes).

Vaccin employé : Bilivaccin.

<i>Résultats :</i>	Morbidité
Non vaccinés : 73.494	993 (1,35 %)
Vaccinés per os : 28.166	43 (0,15 %)

On a obtenu le chiffre de 43 cas en retranchant des 52 cas observés, 3 survenus pendant la période d'incubation et 6 un an après la vaccination. En entrant dans les détails de l'enquête faite par Starzynski, les résultats se montrent encore plus favorables.

7° TRON (G.) (1927).

Localité : Milan (Italie).

Etat sanitaire avant la vaccination : Epidémie de typhoïde.

Vaccin employé : Comprimés fabriqués par l'Institut Sérothérapique de Milan, contenant 12 milliards et demi de bacilles typhiques, 6 milliards et un quart de para. A et de para. B, et 2 cc. 5 d'extrait sec de bile fraîche.

Dose : Huit comprimés administrés en deux fois à jeun.

<i>Résultats :</i>	Morbidité	Mortalité
Non vaccinés : 38.653	0,087 %	14,6 %
Vaccinés per os : 94.662	0,025 %	11,1 %

Il est à noter que les cas de typhoïde sont apparus dans le courant des deux premiers mois chez les vaccinés, mais plus tardivement (5^e-6^e mois) chez les non-vaccinés.

8° L. KANDIBA, M. SOLOVIEFF, P. TRIODINE (1927-1928)
(Institut bactériologique de Kharkoff).

Localité : Dneprostroi (Russie).

Etat sanitaire avant la vaccination : Epidémie grave.

Vaccin employé : Cultures de bacilles typhiques en bouillon Martin, additionnées de macération de foie. Ces cultures sont tuées à 58° et additionnées de 0,25 % de formol et de 25 % d'infusion de menthe. Les bacilles de Shiga servent de mordant.

Dose : 15 cc. à raison de 500 millions par cc. trois jours de suite à jeun.

	Morbidité
Non vaccinés : 10.000	116
Vaccinés per os : 12.960	13

Pour ce qui est de la morbidité dans les deux groupes, on a remarqué que la dothiéntérie chez les vaccinés avait une marche plus bénigne.

Complications :

Chez les vaccinés.	8 %
Chez les non-vaccinés.	28 %

Durée moyenne de la maladie :

Chez les vaccinés.	31 jours
Chez les non-vaccinés.	99 jours

Un des auteurs (Triodine) a fait sur lui-même l'expérience de l'inoculation d'épreuve : après avoir absorbé trois jours de suite le vaccin décrit plus haut, il prit, le quatrième jour, 5 cc. de cultures de bacilles typhiques vivants en bouillon, mais il n'a eu, dans les

24 heures qui suivirent l'ingestion du virus, que quelques nausées et un peu de diarrhée.

9° L. BARCHI (1928).

Communication faite le 28 octobre 1928, au Congrès de Médecine et d'Hygiène Coloniale à Rome :

Localité : Suzzara (Italie).

Vaccin employé : Bilivaccin administré en présence de l'auteur.

<i>Année 1928 :</i>	Morbidité
Non vaccinés : »	16
Vaccinés per os : 592	0

<i>Année 1929 :</i>	Morbidité
Non vaccinés : »	19
Vaccinés : 59	0

Suzzara est un centre agricole isolé où la fièvre typhoïde existe à l'état endémique et où la vaccination a pu être réalisée avec tout le contrôle nécessaire.

L'auteur n'indique pas le nombre des non-vaccinés.

10° P. DOMINGO et J. VIDAL (1927).

Les auteurs, attachés au Laboratoire Municipal de Barcelone, donnent les résultats de la vaccination pratiquée dans quatre localités à l'occasion de poussées épidémiques d'origine hydrique.

a) *Epidémie de Borreda* : 600 habit.

Etat sanitaire : 48 cas de typhoïde avec 13 décès en cinq mois.

<i>Résultats de la vaccination :</i>	Morbidité	Mortalité
Non vaccinés : 50	5 (10 %)	
Vaccinés per os : 550	3 (0,557 %)	

Pas de réactions locales ni générales. La maladie chez les vaccinés a revêtu une forme très atténuée.

b) *Epidémie de Gurb* : 70 habitants.

Etat sanitaire : 15 cas graves sans décès.

<i>Résultats</i> :	Morbidité
Non vaccinés	66 %
Vaccinés : 52	3 (5,7 %)

Parmi les 3 malades, 2 ont été atteints après deux mois, un après trois semaines. Evolution courte et bénigne.

c) *Epidémie de Taradell*.

Population de 1.072 habitants. En 1922, 30 cas de fièvre typhoïde. On a alors vacciné 200 personnes. En 1926 : nouvelle épidémie avec 36 cas dont 4 mortels. On a alors vacciné 128 personnes. Un an après, aucun nouveau cas n'a été signalé.

d) *Epidémie de Galliga*.

Dans une localité où se trouvent 145 adultes et 48 enfants, on signale en 1925 trois cas mortels. On a alors vacciné 125 personnes, dont 22 enfants entre 3 et 10 ans. Jusqu'en 1927, aucun cas nouveau ne fut signalé.



A s'en tenir aux données fournies par ces statistiques, les conclusions qui se dégagent sont à l'honneur des deux méthodes de vaccination. Les deux sont capables de conférer une immunité puissante contre la fièvre typhoïde.

Mais qu'en pensent les personnes compétentes?

M. Marchoux croit que ce mode de vaccination, quoique offrant moins de sécurité, est plus facilement accepté en raison de l'absence de toute réaction et qu'il a rendu de grands services à Toulouse pendant la guerre.

M. Tanon, qui a expérimenté l'entéro-vaccin pendant la guerre, dans une région de l'Argonne où la fièvre typhoïde s'était montrée particulièrement grave, lui reconnaît aussi une valeur réelle. « L'entéro-vaccination, disait-il dès 1921, n'est pas une théorie; c'est une réalité qui, pour un groupe de maladies intestinales, correspond à des faits démontrés. » Il préconisait aussi son emploi d'une façon courante tant qu'on n'aurait pas trouvé le moyen de « vacciner en une seule fois, sans aucun inconvénient pour l'individu ».

M. Martin pense que son action n'est pas constante et insiste sur la supériorité de la voie sous-cutanée. Il croit qu'avec deux injections on a de meilleurs résultats qu'avec une seule.

M. Dopter est d'avis que les vaccinations multiples donnent une immunité très solide et très prolongée.

M. Achard estime que la vaccination sous-cutanée est supérieure parce qu'on connaît la dose de bacilles qui passe dans l'économie, alors qu'avec le bilivaccin on s'expose à une fausse sécurité.

M. Lemierre croit à la supériorité de l'immunisation par la voie sous-cutanée et conseille de pratiquer quatre injections à des intervalles de huit à quatorze jours.

Voici enfin comment s'exprimait à ce sujet M. Besredka, il y a deux mois : « A l'heure actuelle, écrivait-il, des centaines de mille d'individus ont été vaccinés *per os*, par le procédé que nous venons d'indiquer,

aussi bien contre la dysenterie que contre la fièvre typhoïde et le choléra. Nous nous bornerons à faire remarquer que, autant que l'on peut se fier aux statistiques, les résultats des vaccinations par la voie buccale ne sont point inférieurs à ceux par la voie sous-cutanée, surtout lorsque les vaccinations sont effectuées avec des souches isolées sur place. »



CONCLUSIONS

1° Quel que soit le sort que l'avenir réserve à la théorie de l'immunité locale, elle n'en reste pas moins une hypothèse de travail ingénieuse et féconde en résultats pratiques.

2° La vaccination antityphique par la voie digestive est d'une technique facile, ne comporte presque pas de réactions locales ou générales et pratiquement pas de contre-indications.

3° Il résulte, des nombreuses statistiques publiées au sujet de la vaccination par voie buccale, que ce mode d'immunisation préventive, bien qu'encore discuté, apparaît à la majorité des expérimentateurs comme doué d'une efficacité réelle mais inférieure toutefois à celle de la vaccination par voie sous-cutanée. Il diminue le taux de morbidité dans une forte proportion et imprime aux cas ultérieurs, en puissance d'incubation au moment de la vaccination, une marche généralement bénigne et une évolution favorable.

4° A défaut de tests de certitude pour apprécier le degré de l'immunité conférée, on ne peut se prononcer d'une façon précise sur la durée de cette immunité. Mais autant qu'on peut en juger d'après les statistiques, elle semble inférieure à celle qu'on obtient par la voie sous-cutanée.

5° Ce mode de vaccination indolore et sans réactions est certes plus facile à faire accepter par la population civile, mais, par contre, son application peut se heurter à des difficultés de contrôle d'où il résulterait une fausse sécurité.

6° Il peut être utilement associé à la vaccination par voie hypodermique et il trouve des indications là où cette dernière est contre-indiquée.

Vu : *Le Doyen,*
BALTHAZARD.

Vu : *Le Président de thèse,*
TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — La vaccination antityphoïdique de la population civile. Le contrôle de la vaccination par voie buccale. *Congrès d'hygiène Britannique*, 5 juin 1926.
- ACHARD et BLOCH. — Le contrôle de la vaccination antityphoïdique par voie buccale. *Bull. Acad. Méd.*, xci, 1924, p. 531.
- ALISSOF et MOROTZKINE. — De la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde par voie buccale. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, p. 1217.
- BARCHI (Luigi). — Sulla vaccinazione nella profilassia delle infezione tifoidee. *Congrès de Méd. et Hyg. Col.*, Rome, 1928.
- BELFANTI (S.). — Spunti critici sulla vaccinazione antitifica. *Ospedale maggiore*, Milano, 9 sept. 1915.
- BERTRALLI. — Provas en larga escala de vaccinacao por via buccal. *Archives de Biologie*, S. Paulo, xi, 1927, p. 121.
- BERTRAND (A.). — La vaccination antityphique par la bouche est-elle efficace? *Union Méd. du Canada*, juillet 1927, p. 374.
- BESREDKA (A.). — De la fièvre paratyphoïde B expérimentale. Du mécanisme de l'immunité dans la paratyphoïde B. De la vaccination par la voie buccale. *C. R. Acad. Sc.*, t. CLXVII, p. 212, 1918.
- BESREDKA (A.). — Vaccination par voie cutanée. Charbon : Cutiinfection, cutivaccination, cutiimmunité. *Ann. Inst. Past.*, t. xxxv, p. 421, juill. 1921.
- BESREDKA (A.). — De la fièvre paratyphoïde B expérimentale; du mécanisme de l'immunité dans la paratyphoïde B; de la vaccination par la voie buccale. *C. R. Acad. Sc.*, 29 juill. 1918.
- BESREDKA (A.). — Mécanisme de l'infection dysentérique; de la vaccination antidysentérique par la voie buccale et de la nature de l'immunité antidysentérique. *Ann. Inst. Past.*, p. 301, mai 1919.

- BESREDKA (A.). — De la vaccination contre les états typhoïdiques par la voie buccale. *Ann. Inst. Past.*, xxxiii, n° 12, déc. 1919.
- BESREDKA (A.). — Reproduction des infections paratyphiques et typhiques : sensibilisation au moyen de la bile. *Ann. Inst. Past.*, xxxiii, août 1919.
- BESREDKA (A.). — Infection et immunisation par voie buccale contre la dysenterie et les états typhoïdiques. *Bull. Inst. Past.*, 1920, n° 4, pp. 121 à 129.
- BESREDKA (A.). — La vaccination antityphique par voie buccale. *Revue Méd. Française*, n° 5, 1921.
- BESREDKA (A.). — Vaccination par voie buccale. *Paris Medical*, 3 juin 1922.
- BESREDKA (A.). — Etude sur l'immunité locale; staphylocoque : cutivaccination et cutiimmunité. *C. R. Soc. Biol.* t. LXXXVIII, 19 mai 1923, p. 1273.
- BESREDKA (A.). — Etude sur l'immunité locale; le pansement antistaphylococcique. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, 2 juin 1923, p. 7.
- BESREDKA (A.). — De l'immunité locale. *Bull. Inst. Past.*, 1926, p. 217.
- BESREDKA (A.). — Du rôle des mordants dans l'infection et dans l'immunité. *Conférence Congrès Int. d'Hyg. à Gand*, 6 juin 1927.
- BESREDKA (A.). — De la vaccination par voie buccale contre la fièvre typhoïde et le choléra. *Rev. Hyg.*, XLIX, 1927, p. 445.
- BESREDKA (A.). — De la vaccination locale dans les Entérococolites. Principes de la bactériothérapie intestinale spécifique. *Presse Méd.*, 23 mars 1932, p. 452.
- BESREDKA (A.). — Principes de la Bactériothérapie intestinale non spécifique. *Presse Méd.*, 5 mars 1932, p. 353.
- BESREDKA (A.). — Etudes sur l'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, Masson, 1928, p. 4.
- BESREDKA (A.). — Immunisation locale. Pansements spécifiques. Paris, Masson, 1925, 252 pp.
- BESREDKA (A.). — Rôle de la peau dans l'immunité naturelle au cours des infections et dans l'immunité acquise. *Bull. Inst. Past.*, 1925, p. 873.
- BESREDKA (A.). — Antivirusthérapie. *Bull. Inst. Past.*, 1930, pp. 49 et 105.
- BESREDKA (A.) et BASSECHES (J.). — Des virus sensibi-

- lisés. Vaccination antiparatyphique B, *Ann. Inst. Past.*, t. xxxii, 1918, p. 193.
- BESREDKA (A.) et CHIBOUIN (A.). — Etude sur l'Immunité locale. Le pansement antistreptococcique. *C. R. Soc. Biol.*, t. lxxxix, 20 juillet 1923, p. 506.
- BIOT. — *Thèse*, Paris, 1914.
- BLANC (G.) et CAMINOPETROS (J.). — Contribution à l'étude expérimentale de la vaccination antidysentérique. Application à l'homme par voie buccale et par voie sous-cutanée. *Rev. d'Hyg.*, t. I, n° 5, mai 1928, p. 321-359.
- BONNARME. — Un cas de fièvre typhoïde grave guéri par la vaccination antityphoïdique administrée « per os ». *Sciences Méd.*, 15 déc. 1927, p. 318.
- BOCQUET (A.) et SAENZ (A.). — Sur la perméabilité de la muqueuse digestive du cobaye au bacille paratuberculeux de la fiéole. *Soc. Biol.*, 25 oct. 1930, et *Presse Méd.*, 1^{er} nov. 1930.
- BORDET. — *Traité de l'Immunité dans les maladies infectieuses*. Paris, Masson, 1920, 720 pp.
- BRIEGER et EHRLICH. — Ueber auftreten des malignen oedemes bei typhus abdominalis. *Bull. Klin. Woch.*, 30 oct. 1882.
- BRUCE (David), LEISHMANN, ALMOTTE, WRIGHT. — *Report of antityphoid Committee*, Londres, 1913.
- BRUCKNER. — Des essais d'immunisation par la bouche. *Zeitsch for Immun.*, t. viii, 9 janv. 1911.
- BRUYNOGHE (R.). — L'Immunité et ses applications. Bailière, 4^e édit., 1929, 1 vol. in-8, 300 p.
- BURKE et LA VERNE BARNES. — Typhoid vaccination by mouth. *J. Infect. Diseases*, xxxix, 1926, p. 67.
- CALMETTE (A.). — Vaccination microbienne par voie buccale. *Ann. Inst. Past.*, t. xxxvii, n° 10, 1923, p. 900.
- CALMETTE (A.), GUERNIER et BRETON. — Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye; injection et essais de vaccination par la voie digestive. *Ann. Inst. Past.*, 1907, p. 401.
- CANTACUZENE et PANAITESCU. — Essai comparé de vaccination typho-paratyphique par la voie sous-cutanée et la voie buccale. *C. R. Soc. de Biol.*, 1925, p. 1138.
- CASSAN. — Relatorio do emprego da « bilivaccina » na epidemia de 1922 nas communas de heucate e Feabrecan.
- CAZZANALI. — Contributo allo studio della vaccino profi-

- lassis e vaccinoterapia del tifo abdominale, per via orale. *Osp. maggiore*, Milano, xvii, 30 avril 1929.
- CHALIER (J.), LEVRAT, MESTRALLET et Mlle GAUMONT. — Sur la durée de l'Immunité antityphoïdique conférée par la vaccination préventive. *Communication à la Sté Méd. des Hôpitaux de Lyon*, février 1928.
- CHANTEMESSE (A.). — Résultats de la vaccination antityphocolique dans la marine française. *Bull. Acad. Méd.*, 29 août 1916, p. 140.
- CHATENOUD. — La vaccination antityphique préventive par voie buccale. *Soc. de Méd. et de Climatol. de Nice*, juillet et août 1927, n° 4.
- CLAISSE (Paul). — Vaccinothérapie de la fièvre typhoïde. *Presse Méd.*, 27 février 1932, n° 17, p. 315.
- CLAISSE et LOUET. — Vaccinothérapie de la fièvre typhoïde. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1^{er} février 1924.
- CLINTOCK (Mac) et KING (Walter). — The oral administrations of antitoxins. *Journal Inf. dis.*, p. 46.
- CLUCHINE (S.) et WIGODTSCHIKOFF (G.). — De la technique de la vaccination « per os ». *Journal biol. et médic. expér.* (Moscou). T. 1, n° 4, 1926.
- COIMBRA TEIXERA. — Vaccinacao typhica por via oral. *Soc. méd. gir.*, Rio de Janeiro, 1926.
- COMBIESCO (D.). — Recherches sur le mécanisme de l'infection charbonneuse. Rôle de la peau dans l'infection charbonneuse. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, 1923, p. 640.
- COMBIESCO (D.) et Mlle STAMATESCO (S.). — Recherches sur les substances solubles spécifiques extraites des microbes du groupe des salmonelloses. *C. R. Biol.*, t. civ, p. 137, 6 juin 1929.
- COMBIESCO et BRAUNER. — Recherches sur le mécanisme de la vaccination par voie buccale contre la dysenterie chez le lapin. *Soc. roum. Biol. C. R. Soc. Biol.*, t. xcvi, 1927, p. 1004.
- CONIL (F.) — Vaccination préventive par voie buccale. *Journ. des Prat.*, 27 mars 1926, p. 224.
- CONIL (F.). — La vaccination antityphoïdique. Voie buccale ou sous-cutanée? *Soc. Méd. des Hôp.*, Séance du 19 mars 1926.
- COURMONT et DEVIC. — *Communic. à l'Acad. des Sc.*, 6 nov. 1916.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — L'immunisation par

- voie intestinale, vaccination antityphique intestinale. *C. R. Acad. des Sc.*, 20 mars 1911, t. CLII, p. 797.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — De la vaccination contre l'infection pyocyane par la voie intestinale. *C. R. Acad. Sc.*, t. CLII, 10 juill. 1911.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — De l'immunisation antitoxique par la vaccination antityphique intestinale. *C. R. Acad. Sc.*, t. CLII, p. 1027.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — Modifications spécifiques du sérum. Immunisation antityphique de l'homme par voies intestinales. *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 15 mars 1912.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — De l'immunisation contre le staphylocoque pyogène par voie intestinale. *C. R. Acad. Sc.*, 17 févr. 1913.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — De l'immunisation antitoxique par la vaccination antityphique intestinale. *C. R. Acad. Sc.*, 10 avril 1911.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — De la durée de l'immunisation par voie intestinale contre l'infection eberthienne; exemple du lapin. *C. R. Acad. Sc.*, 27 nov. 1911.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — Essais négatifs d'immunisation antituberculeuse par la voie intestinale. *C. R. Acad. Sc.*, 7 août 1911.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — La vaccination antityphique par voie intestinale. *Presse Médicale*, 3 juin 1911.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — Immunisation contre infection eberthienne; exemple chez le lapin. *Journ. Physiol. gén.*, 15 nov. 1911.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — Essais de Traitement de la Fièvre typhoïde par des lavements de culture de bacilles d'Eberth tués par la chaleur. *Soc. Méd. Hôp.*, 17 mai 1912.
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — Vaccination antidysentérique; exemple par les voies digestives. *C. R. Soc. Biol.*, 16 mai 1908.
- CREUZE (P.). — Recherches sur la vaccination antityphique. *Thèse de Paris*, 1913.
- DAKEYNE (D. I.). — Observations on some of the agglutination reactions of the blood of soldiers inoculated against typhoid fever. *The Lancet*, 11 sept. 1915.
- DEBRE. — Vaccinothérapie antityphoïdique par voie buccale. *Paris Méd.*, 3 juin 1922.

- DEBRE. — Vaccinothérapie antityphoïdique par voie buccale. *Ann. Méd. Prat.*, 1923, p. 151.
- DEBRE et JOANNON. — Fièvre typhoïde. Vaccination antityphoïdique par voie buccale, vaccin bilie. *Ann. Méd. prat.*, 1923.
- DELALANDE (J.). — Les traitements modernes de la fièvre typhoïde. *Sc. Méd. Prat.*, 1^{er} déc. 1930, p. 728.
- DELORME (Ed.). — Prophylaxie de la Fièvre typhoïde. Comment l'une des villes de garnison des plus typhogènes de France est devenue saine. *Acad. Méd., Séance* du 8 janvier 1929.
- DENIS. — Vaccination par voie gastro-intestinale. *Bull. Méd. de Lyon-Méd. du Rhône*, 1^{er} sept. 1920.
- DOLD (H.) et WEYRAUCH (W.). — Ein Bertrag zen den Versuchen einer peroralen Immunisierung gegen Diphtherie zeits für Immunitats und exp. Therapeut. Bd. 51, p. 458, 1927.
- DOMINGO, VIDAL et SERRA ROBERT. — Resultados estadísticos obtenidos en lá vaccination antitífica per os. *Archivos de Medicina Cirug. e Especialidad*, 25 juin 1927.
- DUNCAN (Ch.). — Une nouvelle méthode de vaccinothérapie et de prévention des infections. *C. R. Acad. Sc.*, 25 mai 1915.
- ERWIN, ENGELHARDT et RAY (J. H.). — Zur Frage der Oraln Immunisierung gagen Cholera. (De la vaccination anticholérique par voie buccale.) *Zeitsch. f. Hyg.*, t. CVII, 1927, p. 663.
- FLORENTIN. — Fièvre typhoïde. Vaccination buccale préventive. *Avenir Médical*, mai 1927.
- FUERST et KLOTZ. — Uber perorale Immunisierung. *Klin. Woch*, 15 janv. 1928.
- FRANKEL (E.) et SCHULTZ (E.). — Versuche zur Frage der peroralen Immunisierung Perorale Immunisierung bei der Maus gegen Paratyphus B. *Zeitsch. f. Immunitäts*, LIII, 5-6, p. 478.
- FOURNIER. — Vaccination anti-pestreuse par la voie gastrique et la voie rectale. *C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} février 1908.
- FOURNIER (L.) et SCHWARTZ (A.). — Vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde par la voie digestive. *Bull. Méd. de Paris*, 27 mars 1920, p. 303.
- FURTH (J.) et LANDSTEINER (K.). — *Journ. of exp. Méd.*, 1929, t. XLIX, p. 727.
- GAEHLINGER. — Traitement des Typhlocolites par l'auto-

- vaccination par voie buccale. *Paris Méd.*, 9 juillet 1927, et *Presse Médic.*, n° 74, 14 sept. 1927.
- GAEHLINGER et BECART. — La vaccination par voie buccale dans l'infection intestinale. Paris, Doin, 1927.
- GAEHLINGER et BECART. — La vaccination par voie buccale dans l'infection intestinale. Chahine, édit., 7, rue de Condé, Paris.
- GAEHLINGER et BECART. — La vaccination par voie buccale dans l'infection intestinale. *Echo méd. du Nord*, juin 1927, p. 351.
- GARBOT (A. L.). — The oral method of prophylactic typhoid immunisation. *Médic. Journ. and Record.*, New-York, 18 juillet, 1^{er} août 1928, p. 57-105.
- GARNIER et SIMON. — Septicémies à microbes anaérobies au cours des divers états infectieux. *Soc. Médic. Hôp.*, 18 oct. 1907.
- GARRIGUES. — L'homéothérapie bactérienne de la Fièvre typhoïde dans la pratique. *Monde Médical*, 1922, n° 599.
- GAUTHIER. — Essai de vaccination par voie buccale contre la Fièvre typhoïde. *Bull. de l'Acad. de Médec.*, 1924, p. 486.
- GAY (F. P.). — Local or tissue immunity. *Bull. Inst. Past.*, 1926, p. 596.
- GEORGEL. — Vaccination et vaccinothérapie antityphoïdique par voie gastro-intest., *Thèse Lyon*, janv. 1917.
- GIDEON et WELLS. — The chemical aspects of immunity. *Bull. Inst. Past.*, 1925, p. 641.
- GIDEON et WELLS. — Les aspects chimiques de l'immunité (Trad. de L. Boez). Paris, Doin, 1928.
- GIRARD (L.). — Les Vaccins en thérapeutique. *Bull. Méd.*, 27 mars 1920, page 297.
- GIRARD (L.). — Sur l'immunisation par voie gastro-intestinale et son application au traitement des affections typhoïdiques. *Thèse de Paris*, 1921.
- GOLOVANOFF (M.). — De la vaccination anticolibacillaire. Etude de l'immunité locale. *C. R. Biol.*, xcvi, 676, 23 juil. 1927.
- GUERNER (N.). — Primeiras observacoes da applicao de vaccina por via oral em Sao Paulo. 1925, Typ. Levi, Sao Paulo, p. 35.
- HOFFSTADS (R. E.) et THOMPSON (R. L.). — Immunological studies of typhoid vaccination by mouth. *The Americ. J. of Hyg.*, t. ix, 1929.

- HOSHI (N.). — Local immunization in rabbits by oral methods. *Journ. Orient. Medic.*, t. VII, oct. 1927, p. 83.
- ISTRADI (G.) et STEFANESCU (V.). — Présence d'agglutinines dans la circulation après vaccination par voie buccale. *Soc. Biol. Bucarest*, et *C. R. Soc. Biol.*, t. CV, 1930, p. 912.
- JOB et GRYSEZ. — *Revue d'Hyg.*, 1900, p. 363.
- KECHICHIAN (H. H.). — Vaccination par voie buccale contre la colite expérimentale à bacilles pyocyaniques. Agent pathogène de la diarrhée verte infantile d'Égypte et son immunisation. *Le Monde Méd.*, 15 janv. 1931, p. 5.
- KIENT et KOSTE. — Contribution à la connaissance de la paratyphoïde. — *Zeitschr. f. Hyg.*, 1903, p. 243.
- KLIOMCHINE et VIGO OTCHIKAV. — Sur la méthode de la vaccination par voie buccale. — *Journ. experiment. y Biologi*, 1926, p. 1.
- KOROBKOVA (E.). — Sur les résultats différents d'immunisation par voie digestive. — *Rev. de Méd. et d'Epid., Inst. de Soroter*, 1925.
- KOSMODEMIANSKY (W. N.). — De la vaccination « per os » contre la paratyphoïde B. *Presse Médic.*, 2 janv. 1929, p. 6; *Société Biologie*, 22 déc. 1928, et *Bull. Inst. Past.*, 1929, p. 363.
- KUMAGAL (K.) et MOTOMURA (A.). — De la vaccination par voie buccale contre le *bacillus typhi murium*. *Soc. de Biologie*, 16 février 1929, et *Presse Méd.*, 23 février 1929.
- LANGE (BR.) et YOSHIOKA. — Beobachtungen über Infektion und Immunität beim Mäusetyphus. *Zeitschr. f. Hyg.*, CL, 1924, p. 451.
- LE BOURDELLES (B.) et SEDALLIAN (P.). — Précis d'Immunologie, Paris, Doin, 1930.
- LEMIERRE. — Les effets de la vaccination anti-typhoïdique. *Acad. Médec.*, 19 février 1929.
- LEMIERRE. — Influence de la vaccination antityphoïdique au cours d'une grave épidémie familiale de Fièvre typhoïde. *Presse Méd.*, 23 février 1929.
- LESBRE (P.-H.). — Immunisation expérimentale par voie digestive contre le bacille paratyphique. *Soc. de Biologie, Séance du 7 mai 1927*.
- LESBRE (PH.) et GRANDCLAUDE. — Immunisation expérimentale par voie digestive contre le bacille typhique. *C. R. Soc. Biol.*, t. xcvi, 10 janv. 1928, p. 122.
- LESBRE (PH.) et VERDEAU (A.). — Essai d'immunisation

- expérimentale par voie buccale contre la dysenterie à bacilles de Shiga. *C. R. Biologie*, t. xci, p. 883, 24 oct. 1924.
- LIVIERATO (S. G.) et VAGLIANO (M. S.). — Résultats comparés, dans le traitement de la Fièvre typhoïde, des vaccins microbiens et de l'antivirus de Besredka. *Presse Médicale*, 20 janv. 1932, n° 6, p. 105.
- LOEFFLER. — Über Immunisierung per os *Gedenkschrift für Rudolph Leuthold*, S. 247; apud *Hyg. Rund.*, 1906, S. 323.
- LUMIERE (A.). — La typho-vaccination par voie gastro-intestinale est possible. *Bull. gén. de Thérap.*, Paris, 1914, CLXVIII, p. 188.
- LUMIERE (A.). — A propos de la vaccination antityphoïdique. *Paris Méd.*, 26 juin 1926.
- LUMIERE (A.). — La typho-vaccination par voie gastro-intestinale est possible. *Le Caducée*, Paris, 1915, xv, p. 7.
- LUMIERE (A.) et CHEVROTIER. — Sur la vaccination antityphique par voie gastro-intestinale. *C. R. Acad. des Sciences*, Paris, 19 janv. 1914, CLVIII, p. 197.
- LUMIERE (A.) et CHEVROTIER. — La vaccination par voie digestive. *Soc. de Thérapeutique*, 14 juin 1915, p. 129.
- LUMIERE (A.) et CHEVROTIER. — *Acad. des Sc.; Séances* 8 nov. 1912 et 2 juin 1913.
- LUMIERE (A.) et CHEVROTIER. — La typhovaccination par voie gastro-intestinale est-elle possible? *Soc. therap.*, 1915, p. 110.
- LUMIERE (A.) et CHEVROTIER. — Sur la bactériothérapie antigonococcique empruntant la voie intestinale. *Soc. therap.*, 14 juin 1916.
- MARTIN-HUTTIG. — Tierversuche zur Schultzimpfung durch Fütterung gegen echte Ruhr und zum Nachweis der sog. Enterotropie von Darminfektions erregern und giften. *Centralbl. f. Bakt.*, t. cxix, 1930, p. 133.
- MASAKI (S.). — Du mécanisme de l'infection cholérique et de la vaccination par la voie buccale. *Ann. Inst. Past.*, t. xxxvi, n° 5, mai 1922, p. 399.
- MEAKINOS et FORSTER. — *Gand, Med. Assoc. Journ.*, juin 1911.
- MELNOTTE et FARJOT. — Traitement des Fièvres typhoïdes par la vaccinothérapie digestive. *C. R. Soc. de Biologie*, t. xcvi, 1927, p. 338.
- MERY (H.). — Vaccinothérapie antityphoïdique par voie sous-

- cutanée et vaccinothérapie colibacillaire. *Bull. Méd.*, 27 mars 1920, p. 301.
- MERY (H.) et GIRARD (L.). — La réaction leucocytaire consécutive aux injections de vaccin chauffé T. A. B. est indépendante du mode d'introduction du vaccin. *C. R. Soc. Biol.*, t. xxx, 3^{ter}, 1917, p. 138.
- METCHNIKOFF et BESREDKA. — Recherches sur la Fièvre typhoïde expérimentale. *Bull. Inst. Past.*, 1911, p. 1913.
- METALNIKOF (S.). — Facteurs biologiques et psychiques de l'immunité. *Presse Méd.*, 11 mai 1932, page 753.
- MOINSON (L.). — Immunité et vaccinothérapie, Paris, Le François, édit., 1929.
- MOLINERY. — Typhovaccination par voie gastro-intestinale. Laboratoire Lumière, 1915.
- MORQUIO (Luis). — La vacuna antitífica en el tratamiento de la fiebre del nico. *Ann. Facultad de Medicina*, 1918.
- MOSES (A.). — Epidémiologie et prophylaxie de la Fièvre typhoïde. La vaccination antityphique par voie buccale. *Ann. Paulistas de Med. et Cirug.*, nov. 1926, Sao-Paulo.
- NAKAGOWA (S.) et SHAKUDO (M.). — Immunisation du tube digestif par voie buccale. *Arch. chir. Japon*, t. VIII, 1^{er} mars 1931.
- NEGRE. — *Bull. Inst. Past.*, Alger, 1913.
- NERCATELLI. — Sur la vaccination antipesteuse par la voie gastrique. *Riforma medica*, 1902, p. 362.
- NETTER (A.). — Les inoculations préventives contre la Fièvre typhoïde. *Bull. Inst. Past.*, t. IV, 1906, p. 1025.
- NEUFELD (E.). — Ueber einige grundsätzliche Fragen der aktiven Immunisierung. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. CI, p. 466, 1924, et *Bull. Inst. Past.*, 1924, p. 962.
- OTTEN. — Vaccinierung « per os ». *Geneesk tijdschr.* (V. *Nederlandsch*, t. LXIV, f. 6, p. 940, 1924.
- OTTEN (C.) et KIROCHERE (C.). — Ueber enterale und parenterale Immunierung bacillaire Dysenterie (Shiga-Krüse). *Zeitsch. f. Hyg.*, t. CVII, 1926, p. 314-356.
- OTTOLOENGHI et BROTZU. — Recherches sur la vaccination typhique et paratyphique par voie buccale. *Zeitschr. f. Immunit. und Esp.*, 26 février 1930.
- PAES DE BARROS (Fernando). — Vacina anti-typhica por via buccal. *Bull. Soc. de Med. e Cir. de Sao Paulo*, juin 1929, n° 4, p. 164.
- PASTEUR, CHAMBERLAND et ROUX. — Nota apresentada

- a 12 de julho de 1880 a Academia, *loc. cit.* par Calmette.
Ann. Inst. Pasteur, 1923, n° 10, p. 900.
- PIRIE et ORENSTEIN. — Notes on the administration of vaccine per os in an outbreak of enteric fever. *Méd. Journ. Africa*, 1925, p. 225.
- POCKELS (W.). — Ist eine perorale Immunisierung gegen diphtherie mit abgetoteten Diphtherie-bacillen möglich. *Klin. Wch.*, 5 nov. 1927.
- POWELL (L.). — Du mécanisme de la vaccination antidysentérique par voie buccale. *C. R. Soc. Biol.*, t. xcvi, p. 350.
- RAMON (G.) et GRASSET (E.). — Sur l'immunité antitoxique active par voie buccale chez l'animal d'expérience. *C. R. Biologie*, xcv, p. 1.405, 4 déc. 1926.
- REGNIER. — A propos de la vaccination anti-typhoïdique par voie buccale. *La Bourgogne Médicale*, n° 10. Déc. 1927.
- RENAUX (E.). — Le problème de l'immunité locale. *Bruxelles Médical*, 2 sept. 1928.
- RIMBAUD. — *Journ. Méd. franç.*, 15 oct. 1913.
- RIVALIER (E.). — Recherches sur l'immunité locale cutanée vis-à-vis du streptocoque chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, 1923, p. 711.
- RIVALIER (E.). — Recherches expérimentales sur l'infection et l'immunisation par la voie cutanée. Etude critique de l'immunité locale. *Thèse*, Paris, 1924.
- ROGER (G. H.) WIDAL (FERNAND), TEISSIER (P. J.). — Nouveau Traité de Médecine, Masson, Paris, 1927.
- ROUX. — Comment se développe une épidémie. *Concours Méd.*, 7 avril 1929.
- RUSSEL (A. I. H.). — Cholera bilivaccine and anti-cholera vaccine : a comparative field test. *Publication de la Société des Nations*, C. H. 662, Genève, oct. 1927.
- SALVAT-NOVARRO. — Juicio critico sobre la vacunacion antitifica por via oral. *Medicina Argentina*, junio 1928, p. 217.
- SAPPINGTON. — Studies in typhoid vaccines and opsonins. *Journ. of med. research*, vol. xiii, p. 435.
- SEBTON. — La vaccination par voie digestive. *Monde Médical*, 1926, p. 81.
- SHIGA (S.). — On the use of oral vaccination for the prophylaxis of intestinal infections. Conférence faite aux membres de la Section de la Ligue des Nations, à Delhi, 1927. *Acta medicinalia in Keijo*, t. xi, f. 2, 1928, p. 29.

- SOUPAULT (R.). — L'Immunisation locale. *Journ. Méd. Franç.* mars 1925.
- TANON (L.). — La Vaccination antityphique par voie buccale. *Rev. Méd. Fr.*, 1921, p. 248.
- TANON (L.). — La vaccination antityphique dans la population civile. *Rev. Méd. Fr.*, 1921, p. 293.
- TANON (L.). — Hygiène. 2 vol., Maloine, édit., Paris, 1929.
- TEISSIER (P.), REILLY (J.), RIVALIER (E.), CAMBESSEDES (H.), DELALANDE (J.). — Nouvelles recherches sur l'immunité typhique, deux mémoires. *Ann. de Médecine*, t. xxvii, n° 4, avril 1930, Paris, Masson et Cie.
- TEISSIER, DUVOIR et GASTINEL. — *Journ. de Phys. et de Path. Général.*, 1912, p. 1034.
- TEIXERA COIMBRA. — A vaccinacao preventiva por via oral contra as doencas do grupo typho-paratyphico. *Revista Brasileira de Med. e pharmacol.*, 1-3.
- TEHICHKINE. — Essai d'immunisation par la voie gastro-intestinale contre la toxine botulique. *Ann. Inst. Past.*, 1905, p. 335.
- TEHICHKINE. — De l'action du streptocoque et de sa lysine introduits par voie buccale, et de quelques questions qui s'y rattachent. *Ann. Inst., Past.*, 1916, p. 499.
- TEHICHKINE. — De l'influence de l'ingestion de bactéries et des produits bactériens sur les propriétés du sérum sanguin. *Ann. Inst. Past.*, 1904, p. 576.
- TREMOLIERE-LOEW et MAILLARD. — Recherches sur la vaccination antityphoïdique par la voie digestive. *Bull. Acad., Méd.*, 26 oct. 1915.
- TRON (G.). — De la vaccination contre la Fièvre typhoïde par voie buccale. *Soc. de Biologie*, Séance du 30 juin 1928.
- VAILLANT. — Note sur l'emploi du vaccin bilié de Besredka par la voie buccale dans quelques foyers épidémiques de Fièvre typhoïde. *Ann. Inst. Past.*, 1923, p. 149.
- VAZ (E.). — Immunizazao « per os » contra a B. Shiga. *Mém. Inst. de Butantan*, t. II, pp. 99-119, 1925.
- VINCENT (H.). — Travaux de laboratoire du Val-de-Grâce (avec nombreux graphiques). Avril 1925.
- VINCENT (H.). — Sur la vaccination mixte antitypho-paratyphique. Résultats de son emploi de 1910 à 1914. *Cours Méd.*, 13 avril 1930.
- VINCENT (H.). — La prophylaxie antityphoïdique. *La Vie Méd.*, 10 février 1929.

- VINCENT (H.). — Peut-on s'immuniser contre la Fièvre typhoïde par la voie buccale? *Presse Méd.* 1914, n° 76.
- VISENTINI (A.). — Infezioni tifoïdi e vaccinazione antitifichia nella zona di profilassi. *Ann. d'Igiene*, t. xxvi, 28 févr. 1917, pp. 81-89.
- WASSERMANN et CITRON. — Über die Bildungstatten der typhus immunkorper.
Eine Beitrage zur Frage der lokaten Immunitat. der Gewebe. *Zeit. f. Hyg.*, 1905, 50, S. 331.
- WASSERMANN et CITRON. — Des lieux de production des substances immunisantes typhiques. *Zeitschr. f. Hyg.*, 19 mai 1905.
- WASSERMANN et CITRON. — L'immunité locale des tissus et son importance pratique. *Deut. med. Woch.*, 13 avril 1908.
- WASSERMANN et CITRON. — Vaccination par voie buccale (*L'Immunité*, 1^{er} novembre 1926).
- WASSERMANN et CITRON. — Un cas de fièvre typhoïde grave, guéri par la vaccination antityphoïdique administrée « per os ». *Sc. Méd.*, 15 déc. 1927.
- WASSERMANN et CITRON. — Vaccinothérapie antityphoïdique par voie buccale. *Annales Inst. Past.*, févr. 1922.
- WEINBERG (M.) et GOY (P.). — Vaccination antibiotulinique par voie sous-cutanée et « per os ». *C. R. Biol.*, t. xciii, p. 430, 11 juillet 1925.
- WEITZ. — Vaccination antityphique par voie digestive. Formulaire des médicaments nouveaux. Baillière, édit., Paris, 1928.
- WOLF. — Immunisation « per os ». *Munch. Med. Worb.*, 1918.
- WRIGHT (A.). — A short treatise on antityphoid inoculation. 1904, Archibold, Constable and Co.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	
Période empirique	14
Ere pastorienne	15
L'IMMUNITE LOCALE	19
Le Charbon	20
La Vaccine	21
Staphylococcie et Streptococcie	22
L'ENTERO-IMMUNITE DANS LES INFECTIONS INTES-	
TINALES ET EN PARTICULIER DANS LA FIEVRE	
TYPHOIDE	25
L'IMMUNITE ANTI-TYPHIQUE CONFEREES PAR LA	
VACCINATION	35
I) — <i>Vaccination anti-typhique par voie sous-cuta-</i>	
<i>née</i>	35
1° Techniques et réactions post-vaccinales	35
2° Valeur et durée de l'immunité acquise	38
a) Les preuves expérimentales	38
b) Les preuves épidémiologiques	38
c) Durée de l'immunité	39
3° Diffusion de la Vaccination	40
II) — <i>Vaccination antityphique par voie buccale</i> . .	41
1° Techniques et réactions post-vaccinales	41
2° Valeur et durée de l'immunité acquise (Statis-	
tiques)	42
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE	57

